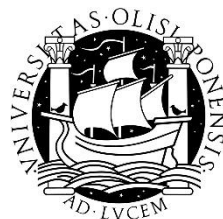




Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Mestrado Integrado em Medicina

Trabalho Final de Mestrado
2014/2015



Hepatite A nos Países Desenvolvidos

A globalização como fator de risco: Caso Clínico

Valter Filipe da Rosa Moreira, nº 12268

Orientadora: Dra. Paula Moura Santos

Diretor de Serviço: Prof. Dr. José Velosa

Clínica Universitária de Gastrenterologia
do Hospital Santa Maria



H O S P I T A L D E
SANTAMARIA

Índice

| | |
|--------------------------------|----|
| Glossário de abreviaturas..... | 2 |
| Resumo..... | 3 |
| Introdução..... | 4 |
| Caso Clínico..... | 7 |
| Discussão..... | 10 |
| Conclusão..... | 15 |
| Agradecimentos..... | 16 |
| Bibliografia..... | 17 |
| Anexos..... | 21 |

Glossário de abreviaturas

- AAS – ácido acetilsalicílico
- AgHbs – antígeno Hbs
- ALT – alanina aminotransferase
- AMAs – anticorpos anti-mitochondriais
- ANAs – anticorpos antinucleares
- ASMAs – anticorpos anti-músculo liso
- AST – aspartato aminotransferase
- CMV – citomegalovírus
- EBV – vírus Epstein-Barr
- ECG – eletrocardiograma
- FA – fosfatase alcalina
- HAV – vírus da hepatite A
- HBV – vírus da hepatite B
- HCV – vírus da hepatite C
- HDV – vírus da hepatite D
- HEV – vírus da hepatite E
- HMG-CoA – hidróxi-3-metil-glutaril-CoA
- HSM – Hospital Santa Maria
- LDH – lactato desidrogenase
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- RNA – ácido ribonucleico
- RT-PCR – reação de polimerização em cadeia com transcriptase reversa
- SU – serviço de urgência
- TP – tempo de protrombina
- γ -GT – gama glutamiltransferase

Resumo

A hepatite A é a principal causa de hepatite aguda em todo o mundo, estimando-se que existam 1,4 milhões de novos casos por ano. É causada pelo HAV que apresenta uma transmissão feco-oral e que, na maioria dos casos, provoca uma infecção autolimitada, afetando mais os países pouco desenvolvidos com condições de saneamento, higiene e acesso a água potável precárias. Com a melhoria das condições de vida e o aparecimento da vacina, a incidência da hepatite A tem vindo a diminuir, principalmente nos países desenvolvidos, mas continuam a existir vários surtos e casos esporádicos, para os quais tem contribuído a globalização e a maior facilidade de acesso a países endémicos.

No presente artigo será apresentado e discutido o caso de um homem de 53 anos, viajante regular a Angola, um país endémico para hepatite A, que recorre ao SU por alterações analíticas compatíveis com uma hepatite aguda, sem sintomas clínicos. Durante o internamento evoluiu para um quadro sintomático e colestático, apresentando Ig M e Ig G anti-HAV positivos, bem como Ig M anti-HEV positivo, mas com RNA HEV negativo, pelo que se chegou à conclusão tratar-se de um caso de hepatite A aguda com um falso-positivo do Ig M anti-HEV.

Abstract

Hepatitis A is the main cause of acute hepatitis worldwide, where is estimated there are 1.4 million of new cases, in every year. It's caused by HAV which have a feco-oral transmission and, in the majority of cases, causes an autolimited infection, affecting, mainly, underdeveloped countries, which have poor sanitation, hygiene and drinkable water conditions. With the improvement of life conditions and the appearance of vaccine, the incidence of hepatitis A has decreased, mainly in developed countries, but continues to exist in some outbreaks and in spontaneous cases, for which have contributed the globalization and the facility of access to endemic countries.

In this article, it will be showed and be discussed a case report of a 53 years old man, who travels regularly to Angola, an endemic country of hepatitis A, and went to ER because of analytical changes compatible with acute hepatitis, without any clinical symptoms. During the internment, it has evolved to a symptomatic and cholestatic presentation, showing positive anti-HAV Ig M and Ig G, as well positive anti-HEV Ig M, but with negative HEV RNA. So, it's concluded that this is a case of acute hepatitis A with a false-positive anti-HEV Ig M.

Introdução

A Hepatite A é uma infecção aguda do fígado causada pelo vírus da hepatite A (HAV), que apresenta transmissão feco-oral, afetando maioritariamente os países em vias de desenvolvimento, sendo na maioria dos casos uma infecção autolimitada. É a forma de hepatite aguda mais frequente no mundo. ^(13, 15)

Esta infecção aguda apresenta uma distribuição global a nível mundial, sendo que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a sua incidência estimada é de 1,4 milhões novos casos por ano. ⁽³¹⁾ Esta incidência encontra-se relacionada com o desenvolvimento dos países a nível mundial, os indicadores socioeconómicos, as condições de higiene e o acesso a água potável, sendo que estes indicadores, aliados aos fatores de risco da própria doença e às variações individuais e características de cada região, determinam os diferentes padrões de hepatite A a nível mundial. ^(13, 18) Assim, podemos considerar áreas geográficas de baixa, intermédia e alta endemicidade de hepatite A, consoante a sua prevalência e incidência (Anexo I) ^(21, 31), sendo que as áreas altamente endémicas correspondem aos países menos desenvolvidos, com elevada pobreza e condições precárias de higiene ^(13, 27, 31), como África, Ásia e América Central e do Sul. ^(13, 21)

A epidemiologia da Hepatite A tem vindo a alterar-se ao longo dos anos devido à melhoria das condições de vida e do saneamento básico, bem como ao aparecimento da vacina contra o HAV, sendo que se conseguiu diminuir muito a sua incidência e prevalência, principalmente nos países desenvolvidos. ^(11, 30) No entanto, devido à diminuição da hepatite A nos países desenvolvidos, estes apresentam uma imunidade contra o HAV diminuída, pelo que apresentam uma grande suscetibilidade à infecção, aumentando assim a possibilidade de ocorrência de surtos. ⁽¹¹⁾ Assim, devido à globalização e aos grupos de risco, como os viajantes para países endémicos e prestadores de saúde, e apesar da existência da vacina, a epidemiologia da hepatite A tem variado, encontrando-se muitas vezes surtos em países pouco endémicos. ^(11, 19)

A hepatite A é provocada pelo HAV, sendo que este é um vírus RNA de cadeia simples, pertencente à família Picornaviridae e ao género *Hepatitisvirus* ^(15, 19, 20), apresentando apenas um único serotipo e seis genótipos diferentes que já foram identificados – três deles (I, II, III) têm origem humana e os restantes (IV, V e VI) são de origem símia. ^(3, 17) O genótipo I é o mais prevalente a nível mundial, sendo que dentro deste, o subgenótipo IA é mais frequente que o IB. ^(6, 20, 29)

A hepatite A é transmitida por via feco-oral, quer pelo contacto entre seres humanos, quer pela ingestão de água ou comida contaminada. ^(15, 29) Mais raramente é transmitida pelo contacto de sangue contaminado, não sendo transmitido através de outros fluidos corporais como a saliva ou a urina. ^(10, 30) O principal modo de transmissão é o contacto próximo com pessoas infetadas. ^(15, 29) Outras fontes de transmissão são as relações sexuais entre dois homens, viagens a países endémicos e toxicod dependência, sendo que a contaminação através de alimentos e água é muito frequente nos países pouco desenvolvidos. ^(2, 20, 29, 30)

Os sintomas da hepatite A são muito inespecíficos, sendo comuns não só a outras hepatites virais, como também a diversas patologias infecciosas, pelo que o diagnóstico não pode ser confirmado pela clínica. ^(26, 30) Estes sintomas incluem mal-estar geral, fadiga, anorexia, febre baixa, desconforto abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, cefaleias, mialgias e artralgia (característicos da fase prodrómica), sendo que mais tarde pode aparecer icterícia, colúria e hipocolia (fase ictérica). ^(7, 15, 31)

Laboratorialmente a hepatite A é muito semelhante às outras hepatites virais, bem como a outras etiologias de hepatite aguda. ^(4, 26) As transaminases encontram-se elevadas, com valores dez vezes maiores que o limite normal ^(7, 14), muitas vezes superiores a 1000U/L ⁽³⁰⁾, com a ALT a ser superior à AST ⁽¹⁶⁾, atingindo o seu pico na fase ictérica. ^(7, 14) A bilirrubina total e direta também se encontram elevadas normalmente. ^(7, 14, 16) O TP poderá estar aumentado nas hepatites mais graves, sendo um fator de mau prognóstico. ⁽⁷⁾ A FA normalmente está normal ou ligeiramente elevada ^(7, 16), sendo que quando esta e a γ -GT estão muito aumentadas, associadas a bilirrubina total e direta muito elevadas são sugestivas de um padrão colestático, que é incomum e mais frequente na hepatite A do que noutras hepatites víricas, surgindo como forma atípica. ^(4, 9, 26) Além das alterações hepáticas, normalmente existe linfocitose relativa, podendo existir neutropenia e linfopenia transitórias. ⁽⁷⁾ No entanto, estes parâmetros analíticos, como referido anteriormente, não distinguem a causa de hepatite, sendo comuns às várias etiologias de hepatite aguda, pelo que são necessários outros meios de diagnóstico. ^(4, 7, 26) Como tal, o diagnóstico específico de Hepatite A requer uma análise serológica com o estudo do Ig M anti-HAV e Ig G anti-HAV. ^(20, 26) Durante a infeção aguda, os níveis de Ig M encontram-se elevados, não existindo ainda uma resposta relevante do Ig G, podendo manter-se positivos por mais de 6 meses. Durante a fase de recuperação, aumenta o Ig G, sendo que este permanece detetável no sangue durante o resto da vida. ^(7, 20, 30)

Apesar de não ser necessário para o diagnóstico, é ainda possível detetar o RNA do HAV em amostras de sangue e fezes através da técnica de reação de polimerização em cadeia com transcriptase reversa (RT-PCR).⁽²⁰⁾

Não existe nenhum tratamento específico para a hepatite A, sendo que na maioria dos casos (infecção não complicada) apenas são aconselhadas medidas sintomáticas como descanso, conforto algico e balanço nutritivo e hídrico adequado.^(4, 31) No entanto, menos de 1% dos doentes desenvolve hepatite A fulminante com insuficiência hepática, pelo que nestes casos é necessário recorrer a transplante hepático.⁽³⁰⁾

A hepatite A pode ser prevenida, sendo que esta passa, primeiro que tudo, pela tentativa de diminuição da transmissão do HAV através da melhoria das condições básicas de vida, como o acesso a fontes adequadas de água potável e melhoria do saneamento básico e higiene individual e de grupo.⁽³¹⁾ Para além do controlo destas condições, existem medidas de profilaxia ativa e passiva que auxiliam na prevenção da hepatite A, como é o caso da vacina da hepatite A ou ainda a imunoglobulina específica⁽³⁰⁾, sendo que estas são particularmente importantes nos grupos de risco, como crianças, viajantes para países endémicos, militares, prestadores de saúde que contactem frequentemente com o vírus, indivíduos com doença hepática crónica, utilizadores de drogas endovenosas, homossexuais masculinos.^(7, 19, 31)

Caso Clínico

Apresenta-se o doente SNB, sexo masculino, 53 anos, caucasiano, solteiro, gestor, natural e residente em Lisboa, que foi internado em Junho de 2014 no Serviço de Gastroenterologia do HSM por alterações analíticas sugestivas de hepatite aguda.

Como antecedentes pessoais, apresenta cardiopatia isquémica (tendo realizado angioplastia com colocação de stent em 2012 no contexto de oclusão da artéria descendente anterior), hipercolesterolemia e hábitos alcoólicos esporádicos (sem história de abuso de álcool), negando hábitos tabágicos ou toxifílicos. Encontra-se medicado cronicamente com ácido acetilsalicílico (AAS), Telmisartan e Rosuvastatina. Além disso, refere viagens de trabalho frequentes a Luanda, Angola, a última das quais no final de Maio de 2014. Não apresenta antecedentes familiares relevantes.

Fazendo parte integrante de um check-up anual de saúde que costuma realizar todos os anos, o doente recorre, dia 21/06/2014, ao seu centro de saúde, onde realizou exames e análises sanguíneas gerais, das quais se destacaram AST 232 U/L, ALT 488 U/L, γ -GT 214 U/L, Bilirrubina T 0,45 mg/dL e direta 0,2 mg/dL. Repetiu as análises dia 24/06/2014, sendo que as provas hepáticas agravaram – AST 558 U/L, ALT 896 U/L, γ -GT 409 U/L, LDH 736 U/L, FA 117 U/L – e realizou ainda uma ecografia abdominal que revelou ligeira hepatomegália e aumento difuso da ecogenecidade em relação com moderada esteatose hepática. Refere que, após o sucedido, recorre a médico particular que o aconselhou a parar medicação com rosuvastatina e telmisartan, que tinha introduzido a 2/6 por aumento dos níveis de colesterol e tensão arterial, e a dirigir-se às urgências hospitalares, tendo-se deslocado ao SU do HSM no dia seguinte, dia 25/06.

Nega sintomatologia, nomeadamente náuseas, vômitos, febre, dor abdominal, acolia, colúria, icterícia, astenia, anorexia e perda ponderal. Nega também comportamentos de risco, consumo de cogumelos silvestres, chás, suplementes alimentares ou outros produtos de ervanária, bem como realização de profilaxia previamente às suas viagens a Angola, nomeadamente contra hepatite A e febre-amarela.

No SU do HSM, constata-se doente consciente, orientado, colaborante, apirético, com pele e mucosas coradas, hidratadas e anictéricas, abdómen mole, depressível, indolor à palpação superficial ou profunda, percussão com áreas de maciez e timpanismo mantidos, sem organomegalias visíveis ou palpáveis, não apresentando alterações no restante exame objetivo, nomeadamente na auscultação cardíaca e pulmonar, cadeias linfáticas, pele e membros.

Analicamente, apresentava Hb 14,8 g/dL, leucócitos $4,61 \times 10^9$ cél/L (59% Neutrófilos), γ -GT 519 U/L, FA 122 U/L, LDH 883 U/L, ALT 1490 U/L, AST 790 U/L, bilirrubina T 0,6 mg/dL. Realizou Radiografia de tórax e ECG que não mostraram alterações (Anexo II). Foi então internado no serviço de Gastroenterologia do HSM no dia 26/06 para esclarecer a situação e com diagnóstico provisório de hepatite tóxica.

Durante o internamento assistiu-se a agravamento clínico (30/06 – D5 internamento) com início de febre (máx. 38,8°C), astenia, anorexia, náuseas, icterícia, colúria e acolia, mas manteve-se sempre sem sinais de encefalopatia hepática ou ascite. Verificou-se também agravamento analítico com valores máximos de AST de 1575 U/L, ALT 3090 U/L, γ -GT 1069 U/L, FA 320 U/L, LDH 1200 U/L, bilirrubina total de 12 mg/dL e direta de 10 mg/dL (Tabela 1). Realizou ecografia abdominal com doppler que revelou fígado de dimensões aumentadas com parênquima hiperecogénico e heterogéneo com contornos regulares, estudo doppler com permeabilidade dos territórios vasculares (Figura 1).

Da avaliação laboratorial complementar realizada durante a investigação etiológica da hepatite aguda destacava-se anti VHA IgG +, anti VHA IgM +, anti-VHC negativo, RNA HVC negativo, AgHbS, anti HbS e anti Hbc negativos, imunidade para EBV, CMV e Herpes tipo 1 e 2, estudo da autoimunidade negativo (ANAs, ASMA, e AMA) e a alfa-1-antitripsina e a ceruloplasmina normais. Foi pedido também serologia para VHE que revelou IgM + e IgG negativo, procedendo-se também à pesquisa de RNA viral, cujo resultado foi negativo.

Concluiu-se, assim, a partir dos resultados analíticos e serológicos apresentados e do quadro clínico do doente, o diagnóstico final de hepatite A aguda.

O doente esteve medicado com AAS, captopril SOS, acetilcisteína e nolotil, tendo-se assistido a melhoria clínica e analítica progressiva (AST 103 U/L, ALT 404 U/L, γ -GT 705 U/L, FA 319 U/L, LDH 285 U/L, bilirrubina T 5,07 mg/dL), pelo que tem alta dia 11/07 (D16 internamento) com indicação para realizar avaliação analítica subsequente para reavaliação e referenciado à Consulta de Hepatologia do HSM.

| | 25/jun | 26/jun | 27/jun | 28/jun | 29/jun | 30/jun | 01/jul | 02/jul | 04/jul | 05/jul | 07/jul | 08/jul | 10/jul |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Hb (g/dL) | 14,8 | 13,9 | 13,8 | 14,2 | 13,7 | 13,9 | 13,2 | 13,1 | 12,1 | --- | 13,2 | --- | 11,8 |
| Leucócitos (x 10 ⁹ /L) | 4610 | 4450 | 4190 | 3930 | 3780 | 4970 | 5280 | 5430 | 5290 | --- | 6350 | --- | 5190 |
| PCR (mg/dL) | --- | 0,84 | 0,91 | 0,93 | 0,9 | 1,15 | 1,17 | 1,39 | 3,48 | 3,8 | 5,41 | 5,57 | 3,26 |
| TP | --- | 12,5 | 12,7 | 14,1 | 13,4 | 13,1 | 13,1 | 12,5 | 11,4 | --- | 10,6 | --- | 10,8 |
| ALT (U/L) | 1490 | 1288 | 1664 | 2040 | 3090 | 2941 | 2974 | 2795 | 2516 | 1900 | 975 | 697 | 404 |
| AST (U/L) | 790 | 780 | 981 | 1062 | 1456 | 1575 | 1567 | 1364 | 1430 | 795 | 192 | 128 | 103 |
| γ-GT (U/L) | 519 | 560 | 676 | 832 | 916 | 1069 | 1039 | 924 | 712 | 705 | 750 | 708 | 705 |
| FA (U/L) | 122 | --- | 135 | 146 | --- | 203 | 213 | 204 | 227 | 249 | 296 | 320 | 319 |
| Bil. T (mg/dL) | 0,6 | 1,01 | 1,25 | 1,37 | 2,8 | 5,03 | 6,96 | 8,24 | 11,5 | 11,8 | 11,9 | 9,8 | 5,07 |
| Bil. D (mg/dL) | --- | 0,54 | --- | 0,88 | --- | 4,04 | 5,57 | 6,85 | 9,6 | 9,7 | 9,9 | 7,9 | 4,18 |
| LDH (U/L) | 883 | 819 | 858 | 1000 | 1098 | 1194 | 961 | 859 | --- | 487 | 325 | --- | 285 |

Tabela 1: Evolução laboratorial do doente durante o internamento



Figura 1: Ecografia abdominal (27/06/2014)

Discussão

A hepatite aguda é uma inflamação aguda do fígado que resulta em lesão dos hepatócitos, podendo ser autolimitada ou evoluir para insuficiência hepática fulminante. Existem várias etiologias para a hepatite aguda, sendo que a mais frequente é a hepatite viral (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, EBV, CMV, herpes tipo 1 e 2, rubéola, febre amarela), seguida de outras causas como hepatite tóxica, hepatite autoimune e hepatite isquémica. ⁽²²⁾

Este caso clínico demonstra um caso de hepatite aguda, assintomática inicialmente, que foi diagnosticada acidentalmente numa rotina. O doente apresentava um quadro analítico compatível com uma hepatite aguda com transaminases muito elevadas (com ALT > AST) e um padrão colestático com FA, γ-GT e bilirrubina total e direta elevadas.

Perante a história clínica do doente, colocaram-se como possíveis etiologias da hepatite aguda, a hepatite viral e a hepatite tóxica (o doente tinha iniciado há pouco tempo rosuvastatina e telmisartan) – os inibidores da HMG-CoA redutase (Estatinas) estão associados a efeitos adversos a nível hepático, com elevação das transaminases e padrão colestático, apesar de serem reações muito raras. ^(8, 22) No entanto, este facto permanece controverso, com diversos estudos a demonstrar que as Estatinas como classe não estão associadas a um risco significativo de disfunção hepática ou hepatite, sendo que estes efeitos são raros e mais frequentemente associados a interações com outros fármacos. ^(1, 5)

Como já foi referido anteriormente, apenas pelas alterações analíticas não é possível distinguir a etiologia da hepatite aguda, já que estas alterações são comuns à maioria das hepatites agudas. ⁽²⁶⁾ O padrão colestático com elevação da γ-GT e FA, associado a uma hepatite aguda, não é tão comum, estando mais frequentemente associado à hepatite tóxica ^(8, 14, 28) e em algumas formas atípicas das hepatites virais, principalmente na hepatite A. ^(7, 9, 26) No entanto, este não é patognomónico de nenhuma destas etiologias, pelo que, a fim de determinar a etiologia da hepatite aguda, para além da avaliação analítica, é necessário uma avaliação serológica inicial para diagnosticar ou descartar uma causa viral, através da pesquisa de anticorpos para diversos vírus, ou autoimune, através da pesquisa de auto-anticorpos, bem como outros exames complementares de diagnóstico, como a ecografia abdominal, se necessários.

Assim, procedeu-se à realização da análise serológica que demonstrou Ig M anti-HAV e Ig G anti-HAV positivas, tendo-se confirmado o diagnóstico de hepatite A aguda.

Estes marcadores serológicos, bem como os níveis de transaminases e de bilirrubina têm uma evolução característica ao longo da história natural da doença, tendo-se podido observar esse facto neste caso, sendo possível, desta forma, compreender melhor a hepatite A no doente.

Normalmente, a história natural da hepatite A inicia-se com o período de incubação do HAV com uma duração de cerca de 4 semanas, sendo que a virémia e a sua concentração nas fezes aumentam durante este período sem que hajam manifestações clínicas e analíticas. ^(7, 20) Após este período, há um aumento das transaminases hepáticas (que se inicia ainda no período de incubação) e da bilirrubina total, bem como o aparecimento dos sintomas e sinais clínicos. ^(15, 25) A virémia e a concentração do vírus nas fezes diminuem nesta altura, sendo que a ultima se mantém ainda elevada após 1 ou 2 semanas depois do aparecimento dos sintomas, pelo que o individuo infetado se mantém infeccioso até aqui. ^(15, 19) Imunologicamente, quando as transaminases começam a subir, o Ig M anti-HAV eleva-se largamente, embora o Ig G anti-HAV também comece a aumentar precocemente nesta altura. ⁽¹⁹⁾ Por volta das 6-8 semanas de infeção, atinge-se o pico de Ig M, diminuindo a partir daqui até negativar. Este pode permanecer positivo durante vários meses depois da infeção, podendo ultrapassar os 6-12 meses. Já o Ig G anti-HAV aumenta lentamente depois da infeção e persiste indefinitivamente, conferindo proteção imunológico contra a reinfeção (Figura 2). ^(7, 19, 20)

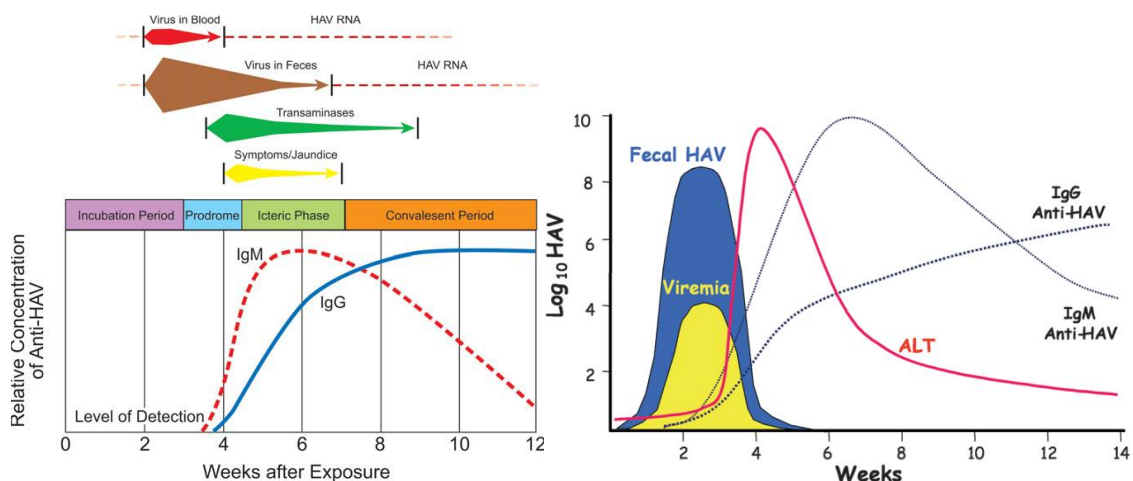


Figura 2: Evolução clínica e laboratorial da Hepatite A ^(19, 25)

Assim, pela análise dos marcadores serológicos do doente, e tendo em conta esta história natural da hepatite A, é possível inferir que, aquando o diagnóstico, a infeção aguda já estaria em resolução, com Ig M ainda positivo e Ig G elevado.

Relativamente ao quadro clínico do doente, este apresentava-se inicialmente sem qualquer tipo de sintomatologia, encontrando-se apenas alterações analíticas. Tal não é incomum num caso de hepatite A, sendo que em relação à sintomatologia, esta é muito variável, alternado entre formas assintomáticas e casos de maior gravidade e muitas vezes fatais, principalmente em grupos etários mais elevados e em doentes com comorbilidades como doença hepática crónica. ^(4, 26, 30) Nos casos sintomáticos, a hepatite A apresenta um período prodrómico durante poucos dias (uma semana) após o período de incubação, caracterizado por sintomas inespecíficos como mal-estar geral, fadiga, perda de apetite, febre baixa, desconforto abdominal, náuseas, vómitos, diarreia, cefaleias, mialgias e artralgias. ^(7, 15, 16) Após este período, ocorre a fase ictérica, com desaparecimento progressivo dos sintomas inespecíficos e aparecimento de icterícia, colúria, hipocolia e hepatomegália com, por vezes, desconforto abdominal no quadrante superior direito do abdómen. ^(7, 15, 16, 26)

No entanto, mais tarde, já no internamento, o doente veio a desenvolver um quadro caracterizado por estes sintomas inespecíficos, apesar de não se conseguir distinguir as duas fases do quadro clássico da hepatite A.

Além das alterações serológicas dos anticorpos anti-HVA encontradas neste doente que permitiram efetuar o diagnóstico, verificou-se Ig M anti-HEV positivo com Ig G anti-HEV negativo – contacto recente com o HEV com infeção em fase ativa – pelo que se colocou a hipótese de possível coinfeção de hepatite A e E.

A hepatite E é muito semelhante à hepatite A, sendo também uma das principais causas de hepatite aguda viral em todo o mundo. É provocada pelo vírus da hepatite E (HEV), um vírus com uma morfologia e organização idênticas ao HAV ^(15,23), sendo que, ao contrário dos outros vírus hepáticos, é encontrado também em reservatórios animais, apesar do reservatório natural ser o ser humano. ⁽²³⁾ Apresenta uma maior incidência nos países menos desenvolvidos que não apresentam condições básicas de saneamento e higiene e com acesso limitado a água potável e cuidados de saúde, principalmente na Ásia e África. ^(11, 15, 24, 32) No entanto, existem vários casos esporádicos por ano nos países desenvolvidos em viajantes que se deslocam a países endémicos ^(11,24), existindo também

alguns casos autóctones. ⁽²⁴⁾ A via de transmissão do HEV também é semelhante à do HAV, apresentando uma transmissão feco-oral. Nos países não desenvolvidos, o HEV transmite-se principalmente através da água contaminada ^(15, 23, 32), sendo que nos países desenvolvidos a hepatite E é considerada uma zoonose, transmitindo-se através da ingestão de marisco ou carne mal cozinhada de javali, porco ou veado contaminados, sendo que as viagens a países endémicos também são um importante fator de risco para a infeção. ^(11, 23) Existem ainda outras vias menos importantes como o contacto com pessoas infetadas, transfusões com produtos contaminados, transmissão vertical, etc. ^(15, 23, 32)

Assim, tendo em conta as semelhanças entre as duas hepatites e o facto de apresentarem fatores de risco e vias de transmissão idênticas, a possibilidade de coinfeção com o HAV e HEV é real e, como tal, uma hipótese plausível a colocar neste doente com marcadores serológicos compatíveis. Procedeu-se então ao estudo do doente para confirmação deste diagnóstico, tendo-se efetuado a pesquisa de RNA viral do HEV, mas cujo resultado se revelou negativo, demonstrando-se incompatível com os resultados da serologia anti-HEV. O facto do RNA viral ser negativo, não excluiria à partida o diagnóstico, podendo a hepatite E estar já numa fase de resolução e assim a carga viral já não ser detetável (Figura 3). No entanto, se fosse este o caso, o anticorpo Ig G anti-HEV deveria estar positivo, o que não se verificou.

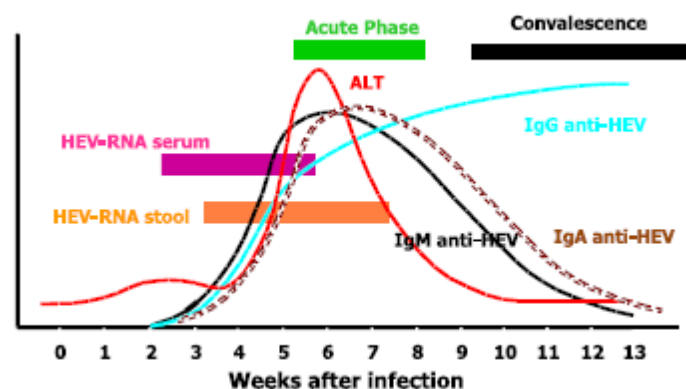


Figura 3: Evolução da Hepatite E aguda ⁽²³⁾

Desta forma, e tendo em conta todos estes dados, o que poderá ter ocorrido foi um falso-positivo para o Ig M anti-HEV que pode ser explicado pelo facto de Portugal não ser um país endémico, o que influencia o valor preditivo positivo dos testes serológicos, diminuindo o seu valor e aumentando a taxa de falsos positivos. Além disso, existem

alguns casos de reação cruzada e falsos positivos Ig M anti-HEV em infeções com CMV e Epstein-Barr ⁽¹²⁾, bem como relacionados com hepatite autoimune e doenças reumáticas ⁽³³⁾, mas que não parecem estar relacionados com este caso clínico, pelo que é difícil perceber a razão do falso positivo neste caso.

Como diagnóstico final, chegou-se então à conclusão que este caso tratou-se apenas de uma hepatite A. Devido aos antecedentes de viagens frequentes a Angola, um país endémico de hepatite A, e à ausência de profilaxia adequada – o facto de o doente realizar constantes viagens a um país endémico é motivo para a realização da vacina da hepatite A (ou imunoglobulina), dado este pertencer a um grupo de risco, pelo que a não realização da mesma aumenta o risco de infeção – muito provavelmente, o doente foi contaminado na última das suas viagens, datada de Maio, sendo que o período de incubação do HAV (cerca de 4 semanas ^(7, 20)) é compatível com o período entre essa viagem e o quadro laboratorial verificado.

Nos países de baixa ou intermédia endemicidade, como é o caso de Portugal, a principal via de transmissão é o contacto pessoal com pessoas infetadas e a contaminação em viagens a países endémicos ^(11, 13, 21), facto este que permite sustentar ainda mais a suspeita de contaminação neste doente aquando de uma das suas viagens.

A hepatite A, na grande maioria dos casos, é autolimitada, desaparecendo em poucas semanas, e o seu prognóstico é muito favorável ^(4, 15), sendo que quase todos os doentes recuperam completamente clínica e laboratorialmente na maioria dos casos em menos de 2 meses ^(20, 30), como se pôde verificar com este doente, que apenas necessitou de medidas terapêuticas sintomáticas, tendo evoluído bem durante o internamento e recuperando totalmente.

Em suma, a revisão deste caso clínico pretendeu realçar a importância que a hepatite A ainda tem nos países desenvolvidos, apesar de estes não serem endémicos, pelo facto de atualmente, numa era dominada pela globalização, existir uma relação muito próxima entre os países desenvolvidos e os países menos desenvolvidos, com grande prevalência de hepatite A.

Conclusão

A Hepatite A é a principal causa de hepatite aguda em todo o mundo, sendo que apresenta uma maior prevalência nos países pouco desenvolvidos com condições de saneamento, de higiene e de acesso a água potável deficitárias. No entanto, nos países desenvolvidos, continuam a existir casos esporádicos, apesar da melhoria das condições de vida e prevenção, contribuindo para isso diversos fatores de risco para a transmissão do HAV, como viagens a países endémicos e contacto com pessoas infetadas, bem como a utilização de drogas endovenosas e a homossexualidade masculina. A prevenção é a melhor arma no combate contra a hepatite A, sendo que os indivíduos pertencentes a estes grupos de risco devem precaver-se através da administração da vacina existente.

A hepatite A é muitas vezes assintomática e, quando é sintomática, apresenta sintomas muito inespecíficos, pelo que o seu diagnóstico apenas pela clínica é complicado, necessitando sempre de análises sanguíneas e serológicas. Ainda que o prognóstico desta doença seja muito favorável, existe a possibilidade da hepatite A evoluir para hepatite fulminante e consequente insuficiência hepática e morte. Como tal, apesar de Portugal não ser um país muito endémico, este tem uma relação muito importante com países endémicos, principalmente em África, e por isso é necessário suspeitar desta entidade clínica a fim de tratá-la e prevenir os casos mais graves que levam a necessidade de transplante hepático ou morte.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Paula Moura Santos pela sua disponibilidade em orientar-me na elaboração deste trabalho final de mestrado, bem como pelos conselhos, sugestões preciosas e toda a ajuda prestada nas várias etapas da realização do mesmo.

Agradeço também ao Professor Doutor José Velosa por ter permitido a realização deste trabalho na Clínica Universitária de Gastroenterologia do Hospital Santa Maria, bem como a todas as pessoas que me ajudaram e facultaram o processo clínico do doente e dados importantes para a elaboração deste mesmo trabalho.

Bibliografia

- 1) Bays, H. (2006). Statin safety: an overview and assessment of the data – 2005. *The American Journal of Cardiology*, 97, 6C-26C
- 2) Bosch, A. And Pintó, R.M. (2013), Hepatitis A virus. In F. Smulders, B. Norrung and H. Budka, *Foodborne Viruses and Prions and Their Significance for Public Health*, (Volume 6 in the series “Food Safety Assurance and Veterinary Public Health, pp. 61-78), Netherlands, Wageningen Academic Publishers
- 3) Costa-Mattioli, M., Cristina, J., Romero, H., Perez-Bercof, R., Casane, D., Colina, R., ... Ferré, V. (2002). Molecular Evolution of Hepatitis A Virus: a New Classification Based on the Complete VP1 Protein. *Journal of Virology*, 76 (18), 9516-9525
- 4) Cuthbert, J. A. (2001). Hepatitis A: Old and New. *Clinical Microbiology Reviews*, 14 (1), 38-58
- 5) de Denus, S., Spinler, S.A., Miller, K., Peterson, A.M. (2004). Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*, 24, 584-591
- 6) Desbois, D., Couturier, E., Mackiewicz, V., Graube, A., Letort, M.-J., Dussaix, E., & Roque-Afonso, A. (2010). Epidemiology and Genetic Characterization of Hepatitis A Virus Genotype IIA . *Journal of Clinical Microbiology*, 48 (9), 3306-3315
- 7) Dienstag, J. L. (2011), Acute viral hepatitis. In: Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo, editors, *Harrison's principles of internal medicine* (18th ed., pp. 2537-2557), New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division
- 8) Dienstag, J. L. (2011), Toxic and drug-induced hepatitis. In Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, Loscalzo, editors, *Harrison's principles of internal medicine* (18th ed., pp. 2558-2566), New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division

- 9) Ferreira, C.T. & da Silveira, T.R. (2004), Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, Vol. 7, Nº 4
- 10) Fiore, A. (2004). Hepatitis A Transmitted by Food. *Clinical Infectious Diseases*, 38, 705-715
- 11) Fitzsimons D, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P (2010), Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine*, 28, 583-588.
- 12) Fogeda, M., de Ory, F., Avellon, A., Echevarria, J. (2009). Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. *Journal of Clinical Virology*, 45 (3), 259-261
- 13) Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D., & Zaratti, L. (2012), Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*, 4 (3), 68-73
- 14) Giannini, E.G., Testa, R. & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Canadian Medical Association Journal*, 172 (3), 367-379
- 15) Kumar V, Das S, Jameel S (2010), The biology and pathogenesis of hepatitis viruses. *Current Science*, 98 (3), 312-325
- 16) Lemon, S.M. (1997). Type A viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, and prevention. *Clinical Chemistry*, 43:8 B, 1494-1499
- 17) Lu, L., Ching, K. Z., de Paula, V. S., Nakano, T., Siegl, G., Weitz, M. & Robertson, B. H. (2004), Characterization of the complete genomic sequence of genotype II hepatitis A virus (CF53/Berne isolate). *Journal of General Virology*, 85, 2943-2952
- 18) Mahboobi N, Alavian SM. (2013), Hepatitis A in the Eastern Mediterranean Region: A Review on the Prevalence. *Scimetr*, 2 (1), ee14613

- 19) Martin, A. and Lemon, S. M. (2006), Hepatitis A virus: From discovery to vaccines. *Hepatology*, 43,164-172
- 20) Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS (2006), Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clinical Microbiology, Reviews*, 19, 63-79
- 21) Nelson, N., Murphy, T. (2013). Hepatitis A: The changing epidemiology of hepatitis A. *Clinical Liver Disease*, 2, 227-230
- 22) Nguyen,T. T. & R. Lingappa, V. R. (2006), Liver Disease. In S. J. McPhee & W. F. Ganong, *Pathophysiology of Disease: an Introduction to Clinical Medicine* (5th ed, Cap. 14, pp. 389-429), United States of America: Mcgraw-Hill Medical
- 23) Pérez-Gracia, M., Mateos-Lindemann, M. and Villalba, M. (2013). Hepatitis E: current status. *Reviews in Medical Virology*, 23, 384-398
- 24) Perez-Gracia, M., Suay, B., Mateos-Lindemann, M. (2014). Hepatitis E: An emerging disease. *Infection, Genetics and Evolution*, 22, 40-59
- 25) Phan, C. and Hollinger, F. (2013), Hepatitis A: Natural history, immunopathogenesis, and outcome. *Clinical Liver Disease*, 2, 231-234
- 26) Previsani, N., Lavanchy, D. and Siegl, G. (2004), Hepatitis A. In I. K. Mushahwar, *Viral Hepatitis: Molecular Biology, Diagnosis, Epidemiology and Control* (pp. 1-98), Amsterdam, Elsevier
- 27) Steffen, R (2005), Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. *The American Journal of Medicine*, 118 (10), 46-49
- 28) Theise, N.D. (2013). Cholestatic Liver Diseases in Chapter 15 - Liver, Gallbladder and Billiary Tract. In V. Kumar, A.K. Abbas & J.C. Aster, *Robbins' Basic Pathology* (pp 603-644), Canada: Hardcover

29) Vaughan, G., Goncalves Rossi, L., Forbi, J., de Paula, V., Purdy, M., Xia, G., Khudyakov, Y. (2014), Hepatitis A virus: host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 227-243

30) Wasley, A., Fiore, A. and Bell, B. (2006). Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiologic Reviews*, 28, 101-111

31) WHO. Hepatitis A. Fact Sheet No. 328 (2014). Disponível no site: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/en>

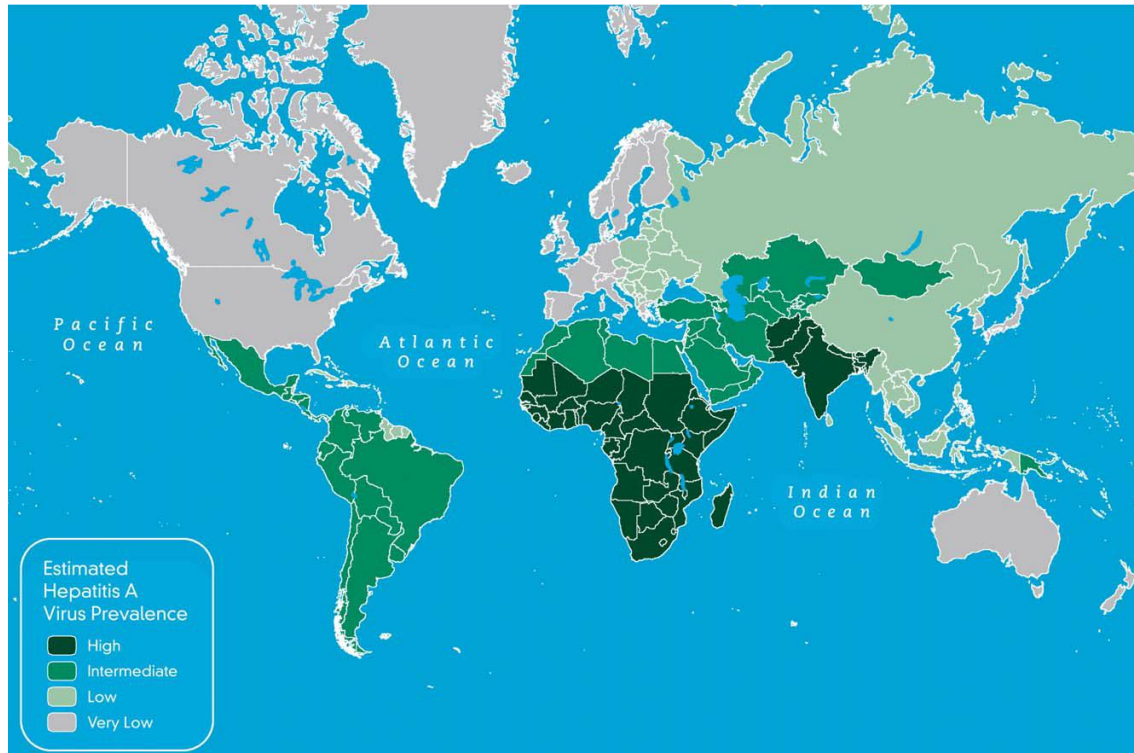
32) WHO. Hepatitis E. Fact Sheet No. 280 (2014). Disponível no site: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>

33) Worm, H., van der Poel, W., Brandstatter, G. (2002). Hepatitis E: an overview. *Microbes and Infection*, 4, 657-666

ANEXOS

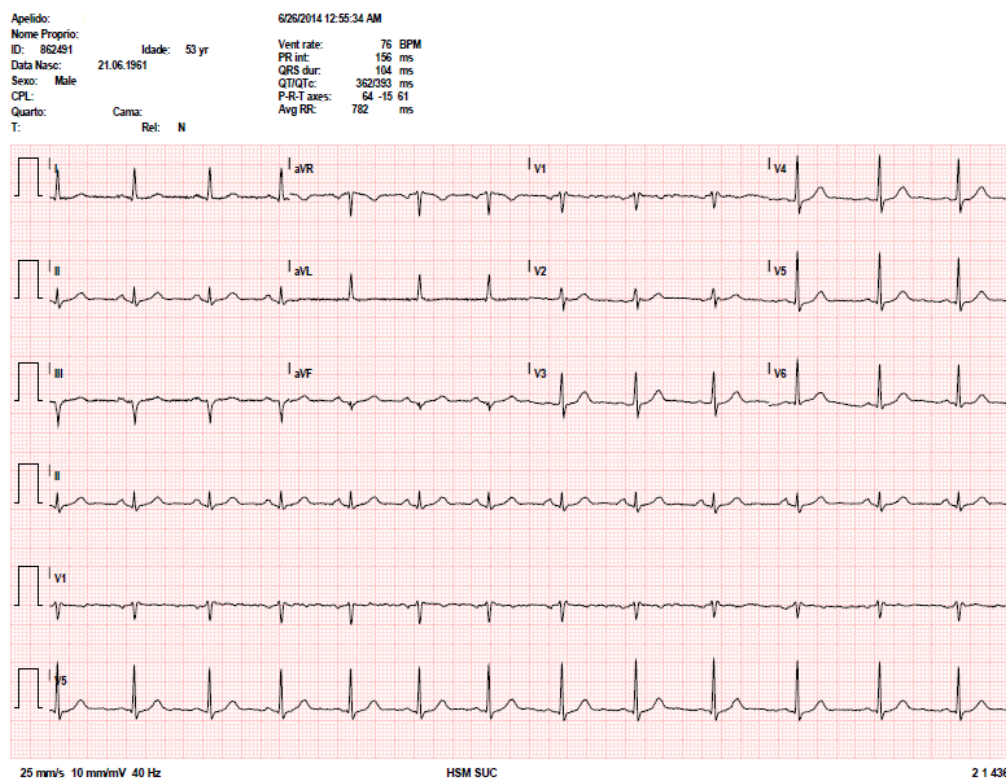
ANEXO I

Prevalência da Hepatite A no mundo ⁽²¹⁾



- Áreas de elevada endemicidade – países pouco desenvolvidos (África, Médio Oriente)
- Áreas de intermédia endemicidade – países em vias de desenvolvimento (América do Sul, Norte de África, algumas regiões da Ásia)
- Áreas de baixa endemicidade – países desenvolvidos (Europa, América do Norte)

ANEXO II



ECG (26/06/2014) – Ritmo Sinusal. Sem alterações significativas



Radiografia do tórax (26/06/2014) – sem alterações significativas